

ارزیابی تأثیر نشت نوری و حساسیت بر تابع نقطه گستر دستگاه تصویربرداری فلورسنت جراحی در فانتوم معادل بافت

سید محسن ابراهیمی^۱مرجانه حجازی^۲ وایرج حریری^۳پروین میرزا قوامی^۱

خلاصه

مقدمه: تهیه نقشه گره لنفاوی سنتینل در تشخیص سرطان و یافتن روش درمانی بهینه مؤثر است. نقشه گره لنفاوی سنتینل با استفاده از روش تصویربرداری نوری تهیه می‌شود. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که نشت پرتوی منبع تابنده مهم‌ترین عاملی است که در تصاویر اکتسابی نسبت سیگنال به نویز و حساسیت را تحت تأثیر قرار می‌دهد و منجر به عدم تشخیص دقیق گره‌های لنفاوی سنتینل می‌گردد. هدف از این مطالعه ارزیابی تأثیر نشت نوری و حساسیت بر تابع نقطه گستر دستگاه تصویربرداری فلورسنت جراحی در فانتوم معادل بافت می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه شش چینش اپتیکی مختلف با استفاده از نرم‌افزار زیمکس طراحی و سپس اجرا شد. موقعیت مناسب منبع آشکارساز با روش اجزای محدود تحت نرم‌افزار NIRFAST شبیه‌سازی و بهینه شد. فانتومی با خصوصیات مشابه بافت جهت تصویربرداری ساخته شد. میزان نشت نور تحریکی با استفاده از رابطه نسبت انتقال و مقدار تابع نقطه گستر با محاسبه FWHM به دست آمد.

یافته‌ها: نسبت انتقال برای چینش مرجع و چینش نهایی به ترتیب از ۰/۴۵۲ به ۰/۱۹۲ تغییر کرد ($P < ۰/۰۰۰۶$). مقدار تابع نقطه گستر با استفاده از چینش مرجع ۴۹/۹ پیکسل و برای چینش نهایی ۳۹/۱ پیکسل به دست آمد ($P < ۰/۰۰۰۱$). ارزیابی آماری نشان داد که میزان نشت نور تحریکی در چینش نهایی ۵۸ درصد نسبت به چینش مرجع کاهش یافت و مقدار تابع نقطه گستر ۲۲ درصد برای چینش نهایی نسبت به چینش مرجع بهبود داشت.

بحث و نتیجه‌گیری: این روش برای کاهش نشت نور تحریکی برای اعتبار بخشی به سیگنال‌های جمع‌آوری شده برای تصویربرداری فلورسانس ارائه شده است.

واژه‌های کلیدی: تصویربرداری فلورسنت جراحی، گره لنفاوی سنتینل، نشت نوری، تابع نقطه گستر، نرم‌افزار NIRFAST، نرم‌افزار زیمکس

^۱ کارشناسی ارشد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ دانشیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ دانشیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴ کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات علوم و تکنولوژی در پزشکی، بیمارستان امام خمینی (ره)، تهران، ایران

نویسنده مسئول: مرجانه حجازی، تلفن ۰۹۱۲۴۴۴۱۳۳۹،
mhejazi@sina.tums.ac.ir، پست الکترونیک:

مقدمه

در حال حاضر سرطان پستان در جوامع بشری بسیار شایع می‌باشد. وجود یا عدم وجود متاستازهای گره لنفاوی را می‌توان مهم‌ترین عامل پیش‌آگهی در بیماران سرطانی که قابلیت درمان دارند، دانست. به عنوان مثال در سرطان پستان، دست اندازی سلول‌های سرطانی به گره‌های لنفاوی در ۲۸ تا ۴۰ درصد موارد باعث کاهش ۵ سال از عمر بیمار می‌شود. به علاوه ثابت شده است که با افزایش تعداد متاستازهای گره‌های لنفاوی، احتمال موفقیت درمان کاهش می‌یابد. گره لنفاوی سنتینل اولین گره لنفاوی است که سلول‌های سرطانی به آن دست‌اندازی می‌کنند و متاستازهای سلول‌های

سرطانی به بقیه نقاط از این گره شروع می‌گردد. لذا تهیه نقشه گره‌های لنفاوی بخصوص گره لنفاوی سنتینل در تشخیص سرطان و یافتن روش درمانی بهینه مؤثر است [۱]. نقشه گره لنفاوی سنتینل را می‌توان با استفاده از رنگدانه آبی یا مواد رادیواکتیو تهیه کرد. اما مشاهده گره لنفاوی سنتینل رنگ‌آمیزی شده توسط رنگدانه آبی بسته به توانایی جراح، تنها در حدود ۶۰ درصد دقت در تهیه نقشه گره‌های لنفاوی دارد زیرا عمق نفوذ رنگدانه در بافت بسیار کم است. استفاده از مواد رادیواکتیو امکان بررسی و دقت ایجاد نقشه گره‌های لنفاوی را بهبود می‌بخشد. پس از تزریق مواد رادیواکتیو،

(Homburg, Germany) و ۳ میکرولیتر جوهر هندی (Pelikan Holding, Schindellegi, Switzerland) حل شده در ۱۰۰ میلی لیتر آب تشکیل شده بود. لوله شفاف توخالی با قطر داخلی ۰/۵ میلی متر با ماده فلورسنت به صورت نقطه ای پر شده داخل فانتوم قرار گرفت.

چینش های اپتیکی شامل لیزر آبی (SDL-473-020T, Shanghai Dream Lasers, china)، فیلتر میان گذر ۵۴۰ نانومتر (10BPF10-540, Newport, USA)، عدسی های آکروماتیک (AC254-030-B, AC254-050-B, Thorlabs, Inc., NJ)، تضعیف کننده خطی (NDL-, B, Thorlabs, Inc., NJ)، دوربین CCD بسیار حساس (25S-4, Thorlabs, Inc., NJ) و طراحی و اجرا شدند. پرتوی لیزر از تضعیف کننده خطی عبور می کند و به سطح فانتوم می رسد. پرتوی نوری تضعیف شده با استفاده از عدسی های تلسکوپی ۵ برابر پهن شد. زاویه برخورد پرتوی تابیده شده به سطح فانتوم شبه بافت با استفاده از معادله فرنل تنظیم شد.

با استفاده از روش اجزای محدود تحت نرم افزار NIRFAST با به کارگیری ماتریس ژاکوبین، موقعیت بهینه منبع-آشکارساز به دست آمد. پرتوی لیزر درون فانتوم پراکنده می شود و این پراکندگی با معادله دیفیوژن توجیه شد [۵]:

(۱)

$$-\nabla \cdot D(r) \nabla \Phi(r, \omega) + \left[\mu_a(r) + \frac{i\omega}{c} \Phi(r, \omega) \right] = Q_0(r, \omega)$$

که در این معادله $\Phi(r, \omega)$ دانسیته فوتونی در موقعیت r و فرکانس مدولاسیون نور که با $\omega = 2\pi f$ ، در این مطالعه $f = 100 \text{ MHz}$ معرفی شده است، می باشد. جمله مربوط به منبع ایزوتروپیک با $Q_0(r, \omega)$ و سرعت نور در بافت با C ، که مقداری ثابت است، بیان شده است. $\mu_a(r)$ ضریب جذب نور و $D(r)$ ضریب دیفیوژن نور می باشد که با رابطه زیر تعریف می شود [۵]:

$$D(r) = \frac{1}{3[\mu_a(r) + \mu'_s(r)]} \quad (2)$$

که در اینجا $\mu'_s(r)$ ضریب پراکندگی کاهش یافته است که به صورت $\mu'_s = \mu_s(1 - g)$ تعریف می شود. μ_s ضریب پراکندگی و g عامل آنیزوتروپی است. شدت در

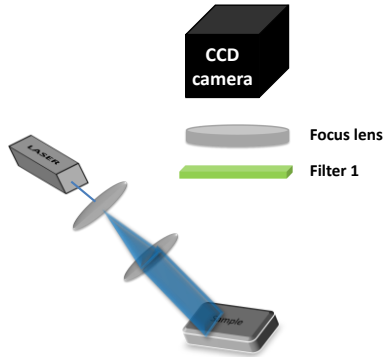
مدت زمانی طول می کشد تا این مواد به گره های لنفوی برسد. به همین دلیل مواد رادیواکتیو با توجه به سایز ذره تا ۲۴ ساعت قبل از جراحی تزریق می شود. در نتیجه، این باعث تأخیر در جراحی می شود و همچنین بیمار تحت تابش یونیزان قرار می گیرد.

در سال های اخیر، نقشه گره های لنفوی ریه توسط روش تصویربرداری نوری در حین جراحی به دست آمده است [۲]. نقشه گره لنفوی سنتینل با استفاده از روش تصویربرداری نوری تهیه می گردد [۳]. برای این منظور ابتدا ماده فلورسنت فلورسین تزریق می شود و پس از مدت ۵ دقیقه ماده در گره لنفوی سنتینل تجمع می کند. ناحیه مورد نظر تحت تابش لیزر قرار می گیرد و پس از تحریک، فلورسین شروع به تابش در ناحیه مرئی می کند که توسط دوربین سی سی دی بسیار حساس این اطلاعات نوری دریافت می شود. در نهایت، تصویر با انتقال اطلاعات به رایانه و با استفاده از نرم افزار ایجاد می گردد. عدم تزریق مواد تابشگر یونیزان، توان تفکیک بهتر و کاهش هزینه انجام آزمایش از مزایای این روش است. این روش تصویر دو بُعدی به صورت همزمان با جراحی از محل مورد نظر می دهد که باعث راهنمایی پاتولوژیست به محل دقیق گره و حذف ابهام برای جراح در تشخیص گره لنفوی سنتینل و همچنین صرفه جویی در زمان اشغال اطاق عمل می شود.

مطالعات اخیر نشان می دهد که نشت پرتوی منبع تابنده مهم ترین عاملی است که نسبت سیگنال به نویز و حساسیت را تحت تأثیر قرار می دهد و منجر به عدم تشخیص دقیق گره های لنفوی سنتینل می گردد [۴]. تاکنون مطالعه ای در مورد تأثیر پارامتر مذکور بر روی تابع نقطه گستر سیستم تصویربرداری فلورسنت جراحی انجام نشده است. بنابراین هدف از انجام این مطالعه ارزیابی تأثیر نشت نوری و حساسیت بر تابع نقطه گستر دستگاه تصویربرداری فلورسنت جراحی در فانتوم معادل بافت می باشد.

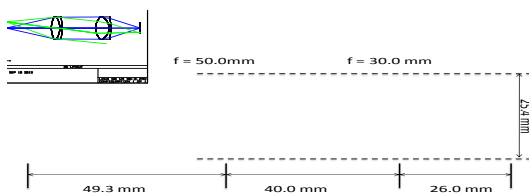
روش بررسی

برای بررسی تأثیر ترکیب های گوناگون فیلتر و عدسی برای بلاک کردن سیگنال های نشت نور تحریکی و جمع آوری سیگنال فلورسنت و همچنین برای ارزیابی تجربی، فانتوم سیلندری با قطر ۲ سانتی متر ساخته شد. این فانتوم از یک گرم آگاروز (BioGene, Kimbolton, UK)، ۴ میلی لیتر اینترالیپید ۲۰ درصد (Fresenius SE, Bad



شکل ۲: چینش شماره ۲ (چینش مرجع)

اما، زمانی که فانتوم با منبع نور تحریکی تحت تابش قرار می‌گیرد، نور پس‌پراکنش در همه راستاها پراکنده می‌شود و در زاویه‌های مختلف با فیلتر برخورد می‌کند و به‌موجب آن قابلیت حذف پرتوهای پس‌پراکنش توسط فیلتر کاهش می‌یابد. به‌دلیل برخورد پرتوهای پس‌پراکنش منبع نور تحریکی از سطح فانتوم با زوایای غیر متعامد با فیلتر پدیده بلوشیف‌ت ایجاد می‌گردد. در اثر برخورد پرتو با زاویه غیرمتعامد به فیلتر، بیشینه طیف عملکردی فیلتر به سمت طول موج‌های کوتاه‌تر می‌رود که این پدیده را بلوشیف‌ت می‌نامند. برای کاهش اثر بلوشیف‌ت چینش اپتیکی اصلاح و توسعه داده شد. یک چیدمان اپتیکی که شامل یک عدسی موازی‌ساز و یک عدسی زوم می‌شود، با نرم‌افزار مسیریاب ZEMAX software, Zemax, Bellevue,) پرتو (WA شبیه‌سازی شد. برای تنظیم موقعیت عدسی‌ها همان‌طور که در شکل ۳ نمایش داده شده است، از نرم‌افزار زیمکس استفاده شد. شکل ۳ اثر برخورد پرتوهای تعدیل‌شده با عدسی زوم را بر روی صفحه تصویر برای دو نقطه از شیء نشان می‌دهد.



شکل ۳: شکل شماتیک چیدمان دو عدسی و مسیر حرکت پرتوهای نوری، شبیه‌سازی‌شده تحت نرم‌افزار زیمکس

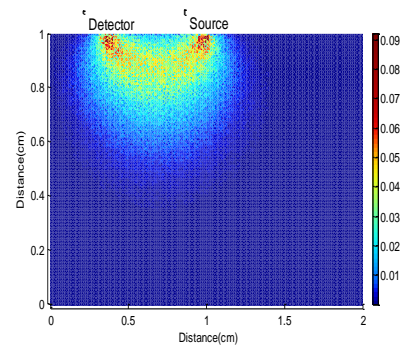
سطح فانتوم با مدل فوروارد تقریب زده شد. مدل فوروارد با رابطه زیر توصیف می‌گردد [۵]:

$$U = JW \quad (3)$$

که در این رابطه U شدت نور بر روی سطح فانتوم، J ماتریس ژاکوبین و W غلظت ماده فلورسنت در بافت می‌باشد. ماتریس ژاکوبین برای چینش مشخص منبع-آشکارساز با استفاده از رابطه تابع گرین به‌صورت زیر بیان می‌شود [۶]:

$$J_{ij} = \frac{\partial \ln(\varphi_i)}{\partial x_j} = \eta \int G^x(r_{si}, r - r_j) G^m(r - r_j, r_{di}) dr \quad (4)$$

که در اینجا منظور از i جفت منبع - آشکارساز، j واکسل یا یک مؤلفه از اجزای محدود، G حل تابع گرین برای انتشار نور، بالانویس‌های X و m به‌ترتیب اشاره به فعالیت در طول موج‌های تحریکی و گسیلی، Φ جریان سطحی نور فلورسنت در آشکارساز، μ توزیع مکانی جذب نوری ناشی از حضور مولکول‌های فلورسنت و η بازده کوانتومی است. خطوط ماتریس ژاکوبین روی حوزه تصویربرداری می‌تواند رسم شود که اغلب به‌صورت موزی شکل ناشی از پخش‌شدگی ذاتی نور می‌شود.



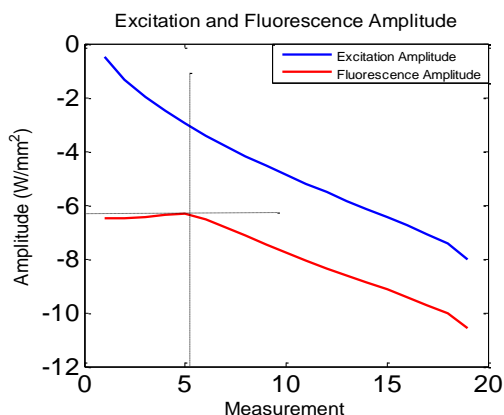
شکل ۱: گراف ژاکوبین توزیع نور در فانتوم

با بهینه کردن موقعیت آشکارساز، چینش‌های مختلف فیلتر و عدسی بین دوربین CCD و فانتوم برای ارزیابی نشت نور تحریکی طراحی شد. در چینش شماره ۲ که مشابه با چینش مرجع در سامانه‌های فلورسنت جراحی است، از یک عدسی زوم و یک فیلتر میان‌گذر ۵۴۰ نانومتر در جلوی دوربین استفاده شد.

$S(\lambda_m + \lambda_x)$ و $S(\lambda_x)$ ثابت نگه داشته شده است. در نهایت با استفاده از رابطه نسبت انتقال، میزان نشت نور تحریکی محاسبه می‌گردد. مقدار کمتر نسبت انتقال نشان‌دهنده عملکرد بهتر برای حذف پرتوهای نشت نور تحریکی و عبور پرتوهای نور فلورسنت و نویز زمینه کمتر است. سپس برای ارزیابی چینش‌ها و بررسی بهبود تابع نقطه‌گستر، مقدار FWHM پروفایل تصاویر به دست آمد. برای مقایسه اندازه تابع نقطه‌گستر و میزان نشت نور تحریکی از آزمون مقایسه t-test و محاسبه مقدار P استفاده شد. برای رسیدن به اهداف این مطالعه تصویربرداری برای همه چینش‌ها با تقویت یکسان و زمان تصویربرداری یکسان انجام شد. زمان جمع‌آوری داده‌ها ۳۲۰ میلی‌ثانیه بود. بیشینه شدت دریافتی با تغییر در اندازه بهره در حدود ۲۰۰ واحد اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها

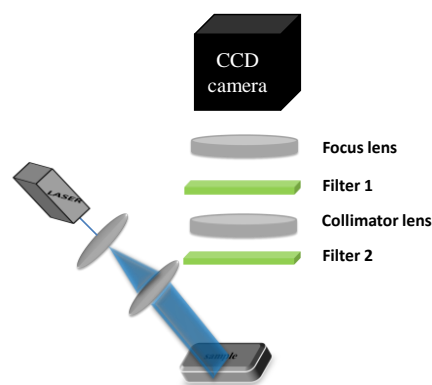
همان‌طور که در شکل ۵ نشان داده شده است، با مقایسه نمودارهای مربوط به دامنه شدت نور تحریکی و شدت نور گسیلی ناشی از فلورسنت در سطح فانتوم مشاهده شد که آشکارساز باید بروی فاصله ۵ میلی‌متری از محل برخورد پرتوی لیزر به سطح فانتوم فوکوس شود.



شکل ۴: مقایسه نمودارهای شدت نور گسیلی و تحریکی در سطح فانتوم

پس از شبیه‌سازی، چیدمان بهینه شامل دو عدسی، داده‌های مسیریابی پرتو نشان می‌دهد که حداکثر زاویه فرودی پرتوهای تحریکی پس‌پراکنش‌شده بروی عدسی زوم از طریق استفاده از عدسی موازی‌ساز به ۹ درجه کاهش یافت. سپس چینش‌ها

عدسی‌ها برای به حداقل رساندن زاویه برخورد پرتو با فیلتر که سبب انتقال بیشینه طیف عملکردی فیلتر میان‌گذر به سمت طول موج‌های کوتاه‌تر می‌شود، تنظیم شده‌اند. در چینش نهایی از دو فیلتر میان‌گذر ۵۴۰ نانومتر و دو عدسی آکرومات به‌ترتیبی که در شکل ۴ دیده می‌شود، استفاده شد. پرتوهای پس‌پراکنش لیزر و گسیل فلورسنت از طریق یک فیلتر میان‌گذر که در میان نمونه و عدسی موازی‌ساز و یک فیلتر که میان دو عدسی قرار گرفته‌اند، به دوربین می‌رسد.



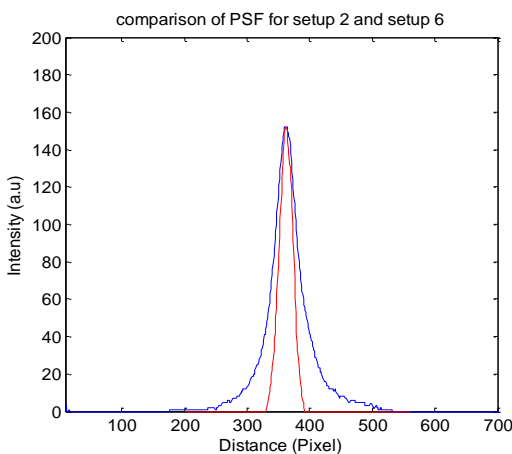
شکل ۴: چینش شماره ۶ (چینش نهایی)

نشت نور تحریکی با استفاده از رابطه نسبت انتقال R که به صورت زیر بیان می‌شود، توصیف شده است [۷]:

$$R = \frac{S(\lambda_x)}{S(\lambda_m + \lambda_x) - S(\lambda_x)} \quad (5)$$

که در اینجا $S(\lambda_x)$ به‌عنوان سیگنال نشت نور تحریکی و $S(\lambda_m + \lambda_x)$ به‌عنوان سیگنال فلورسنت همراه با نشت نور تحریکی می‌باشد. سیگنال $S(\lambda_x)$ را به‌دلیل اینکه خارج از پهنای باند مطلوب برای جمع‌آوری توسط آشکارساز است، می‌توان سیگنال انتقال خارج از باند نامید. با در نظر گرفتن این نکته سیگنال $S(\lambda_m + \lambda_x) - S(\lambda_x)$ را نیز می‌توان به‌عنوان سیگنال انتقال داخل باند نامید. برای به‌دست‌آوردن بیشینه مقادیر سیگنال $S(\lambda_m + \lambda_x)$ بروی دوربین CCD نیاز به ۲۰۰ تا ۹۰۰ میلی‌ثانیه زمان برای هر تصویربرداری می‌باشد. زمان جمع‌آوری داده‌ها توسط آشکارساز (که در این مطالعه دوربین بسیار حساس CCD می‌باشد)، توان لیزر و میزان حساسیت آشکارساز برای جمع‌آوری سیگنال

تصویر گرفته شده با چینش شماره ۲ حدود ۲/۵ برابر بهتر از چینش شماره ۱ شد. با مقایسه اندازه تابع نقطه گستر برای چینش شماره ۳ و چینش شماره ۲ مقدار $P > 0.25$ به دست آمد که نشان دهنده معنی دار نبودن اختلاف می باشد. با مقایسه اندازه تابع نقطه گستر برای چینش شماره ۴ و چینش شماره ۳ مقدار $P < 0.003$ به دست آمد در نتیجه اختلاف بسیار معنی دار است و نشان دهنده بهبود چینش شماره ۴ و کاهش در اندازه تابع نقطه گستر تصویر می باشد. با مقایسه اندازه تابع نقطه گستر برای تصاویر چینش شماره ۵ و چینش شماره ۴ مقدار $P < 0.05$ به دست آمد در نتیجه با در نظر گرفتن حصول اطمینان ۹۵ درصد، اختلاف معنی دار است. با مقایسه اندازه تابع نقطه گستر برای چینش شماره ۶ و چینش شماره ۵ مقدار $P < 0.009$ به دست آمد در نتیجه کاهش اندازه تابع نقطه گستر تصویر در چینش شماره ۶ نسبت به چینش شماره ۵ کاملاً محسوس می باشد.



شکل ۵: پروفایل چینش های مرجع و نهایی

در نتیجه زمانی که دو فیلتر میان گذر با استفاده از عدسی موازی ساز از هم جدا شده اند، مقدار تابع نقطه گستر بهبود محسوسی یافته است. مقدار تابع نقطه گستر با استفاده از چینش مرجع ۴۹/۹ پیکسل و برای چینش نهایی ۳۹/۱ پیکسل به دست آمد ($P < 0.001$). به طور کلی ۲۲ درصد بهبود در مقدار تابع نقطه گستر برای چینش نهایی به دست آمد.

بحث و نتیجه گیری

در سال ۲۰۰۳ فرانگیونی [۸] و همچنین کیم و همکاران وی [۹] سامانه ای برای تصویربرداری از حیوانات ساختند که از یک فیلتر میان گذر و یک عدسی زوم در مسیر دوربین استفاده کردند. در سال ۲۰۰۹ تریان و همکاران [۱۰] با استفاده از یک منبع تابشی

با استفاده از مقادیر به دست آمده برای مقدار تابع نقطه گستر و نسبت انتقال ارزیابی شدند.

همان طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، نسبت انتقال برای چینش ها محاسبه شده است. تصاویر اکتسابی از چینش شماره ۱ به دلیل زیاد بودن میزان نشت نور تحریکی در حالت اشباع قرار داشت. با مقایسه میزان نشت نوری در چینش شماره ۳ با چینش شماره ۲ مقدار $P > 0.15$ به دست آمد که نشان دهنده این است که اختلاف معنی دار نمی باشد. با مقایسه میزان نشت نوری در چینش شماره ۴ با چینش شماره ۳ مقدار $P < 0.008$ به دست آمد در نتیجه اختلاف بسیار معنی دار است و نشان دهنده بهبود چینش برای کاهش نشت نوری می باشد. با مقایسه میزان نشت نوری در چینش شماره ۵ با چینش شماره ۴ مقدار $P < 0.05$ به دست آمد در نتیجه اختلاف معنی دار می باشد و کاهش نشت نوری در چینش شماره ۵ نسبت به چینش شماره ۴ محسوس است. با مقایسه میزان نشت نوری در چینش شماره ۶ و چینش شماره ۵ مقدار $P < 0.002$ به دست آمد در نتیجه کاهش نشت نوری در چینش شماره ۶ نسبت به چینش شماره ۵ کاملاً محسوس می باشد.

جدول ۱: مقادیر تابع نقطه گستر و نسبت انتقال برای چینش های مختلف

شماره چینش	نسبت انتقال	مقدار تابع نقطه گستر
۱	اشباع	$128/3 \pm 0.1$
۲ (مرجع)	0.452 ± 0.007	$49/9 \pm 0.1$
۳	0.438 ± 0.006	$48/8 \pm 0.1$
۴	0.264 ± 0.002	$43/5 \pm 0.1$
۵	0.233 ± 0.003	$42/0 \pm 0.1$
۶ (نهایی)	0.192 ± 0.002	$39/1 \pm 0.1$

باتوجه به نتایج به دست آمده، نسبت انتقال برای چینش مرجع و چینش نهایی به ترتیب از ۰/۴۵۲ به ۰/۱۹۲ تغییر کرده است ($P < 0.006$). ارزیابی آماری نشان داد که میزان نشت نور تحریکی در چینش نهایی ۵۸ درصد نسبت به چینش مرجع کاهش یافته است.

همچنین جدول ۱ مقادیر تابع نقطه گستر محاسبه شده را نیز بیان می کند. اندازه تابع نقطه گستر برای پروفایل رسم شده از

در محدوده مادون قرمز نمونه پیشرفته‌تری از این سیستم‌ها، که بسیاری از معایب سیستم‌های قبلی را اصلاح کرده بود، با نام FLARE ساختند. ویژگی منحصر به فرد این سیستم تصاویر ویدیویی رنگی همزمان با دو کانال مستقل فلورسنت NIR است. اما، در مسیر حرکت پرتو از بافت تا هریک از دوربین‌ها تنها یک عدسی زوم و یک فیلتر استفاده شده است. لذا استفاده از یک فیلتر و یک عدسی زوم در جلوی دوربین به عنوان چینش مرجع در قسمت هد آشکارساز سامانه‌های فلورسنت جراحی شناخته می‌شود. بنابراین در این مطالعه چینش شماره ۲ مشابه با چینش مرجع طراحی شد. بانق ژو برای بررسی نشت نوری، مطالعه‌ای بر روی موقعیت نسبی مکان منبع و آشکارساز انجام داد. در سال ۲۰۱۳ [۱۱] برای کاهش نویز و افزایش کسب داده‌های مفید موقعیت نسبی مکان منبع و آشکارساز را در مد توموگرافی برای سامانه‌های فلورسنت نوری مورد مطالعه قرار دادند. لذا، در این مطالعه برای طراحی قسمت هد آشکارساز موقعیت مکان نسبی منبع و آشکارساز با استفاده از روش اجزای محدود و با به کارگیری ماتریس ژاکوبین تحت نرم افزار NIRFAST در مد بازتابشی مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه آشکارساز در فاصله ۵ میلی متری از محل برخورد پرتوی لیزر با سطح نمونه قرار گرفت تا بیشترین شدت فلورسنت و در عین حال کمینه نسبی شدت نور تحریکی به دست آید. پس از تعیین موقعیت نسبی مکان منبع و آشکارساز چینش‌های مختلف و ترکیب‌های متفاوت عدسی و فیلتر طراحی شد. در چینش شماره ۱ تنها از یک عدسی آکرومات برای جمع‌آوری نور بر روی دوربین استفاده شد. این چینش تمامی طول موج‌هایی که در محیط وجود دارد و با عدسی برخورد می‌کند را بر روی دوربین می‌اندازد و در تصویر ثبت می‌کند. همین امر سبب می‌گردد تا دوربین در اشباع قرار گیرد و در زمان تحریک ماده فلورسنت، شدت نویز از سیگنال مطلوب بیشتر باشد. در سال‌های اخیر، استفاده از یک فیلتر و یک عدسی زوم در جلوی دوربین به عنوان چینش مرجع در قسمت هد آشکارساز سامانه‌های فلورسنت جراحی شناخته می‌شود. بنابراین در این مطالعه چینش شماره ۲ مشابه با چینش مرجع طراحی شد. در این چینش از یک فیلتر میان‌گذر ۵۴۰ نانومتر در جلوی عدسی زوم استفاده شد تا پرتوهای مزاحم تا حد امکان حذف و تنها پرتوهای مطلوب ثبت شوند. پس از استفاده از فیلتر با توجه به ویژگی‌های فیلتر از قبیل دانسیته نوری و ضریب شکست مؤثر فیلتر به مقدار زیادی از شدت پرتوهای مزاحم از قبیل نویز محیطی و نشت نور منبع تحریکی کاسته می‌شود. اما، چون باتوجه به توان لیزر استفاده شده و عمقی که ماده فلورسنت در آن قرار گرفته

است، شدت پرتوهای بازتابیده از سطح نمونه فراتر از دانسیته نوری فیلتر می‌باشد، باز هم از آن عبور می‌کنند. بنابراین در چینش شماره ۳ از دو فیلتر در جلوی عدسی زوم استفاده شد تا با استفاده از دانسیته نوری مرکب از دو فیلتر، شدت پرتوهای ناخواسته در برابر شدت پرتوهای سیگنال مطلوب کمتر شود. اما، جمع دانسیته نوری فیلترها به صورت جمع جبری نیست [۷]. لذا نتایج مربوط به تابع نقطه گستر و میزان نشت نور تحریکی برای چینش‌های شماره ۲ و شماره ۳ اختلاف معنی‌داری ($P > 0.05$) نداشت. حتی در بعضی موارد به دلیل تضعیف سیگنال‌های مطلوب و کاهش مقدار SNR چینش شماره ۳ نسبت به چینش شماره ۲ نتایج بدتری را می‌دهد [۷]. یکی از مشکلات اصلی چینش‌های قبلی که شامل یک عدسی می‌باشند، برخورد پرتوها با زاویه غیر متعامد به فیلتر می‌باشد. برخورد غیر متعامد پرتو به فیلتر سبب جابه‌جایی بیشینه طیفی فیلتر به سمت طول موج‌های کوتاه‌تر می‌گردد که این پدیده را بلویشیف می‌نامند. این پدیده سبب می‌شود تا فیلتر در شرایط ایدئال کار نکند و ویژگی‌های فیلتر مانند دانسیته نوری و طول موج عبوری آن تغییر می‌کند. همچنین در اثر برخورد نور با زاویه غیر متعامد به فیلتر نور قطبیده شده و مؤلفه S نور تا حد زیادی حذف می‌گردد. این مسئله سبب کاهش شدت واقعی نور گسیلی از ماده فلورسنت و تخریب نتایج مربوط به شدت دریافتی توسط آشکارساز می‌شود. البته با استفاده از ضرایب تصحیح می‌توان اثر قطبیدگی نور و کاهش شدت نور گسیلی از ماده فلورسنت را کاهش داد. در این مطالعه از فیلترهای میان‌گذر استفاده شد. برای فیلترهای میان‌گذر تا ۵ درجه امکان خطا بدون تأثیر بر ویژگی‌های فیلتر وجود دارد. تحت برخورد پرتو با زاویه ۴۵ درجه به فیلتر میان‌گذر دانسیته فیلتر از ۶/۵ دسی‌بل به ۲/۵ دسی‌بل کاهش و طول موج مرکزی عبوری آن بیش از ۶ درصد کاهش می‌یابد (به عنوان مثال فیلتر میان‌گذر ۵۴۰ نانومتر با دانسیته نوری ۶/۵ دسی‌بل تحت زاویه ۴۵ درجه به یک فیلتر میان‌گذر ۵۰۷ نانومتر با دانسیته نوری ۲/۵ دسی‌بل تبدیل می‌شود). باتوجه به توضیحات بالا اهمیت برخورد پرتو به فیلتر با زاویه نزدیک به صفر بارز است. از این رو در سال ۲۰۱۰ برای اولین بار این مسئله توسط بانق ژو و همکاران مورد توجه قرار گرفت و با استفاده از نرم افزار زیمکس چینشی شامل یک بخش موازی‌ساز طراحی کردند و به وسیله آن حداکثر زاویه میان دو عدسی را به کمتر از ۱۴ درجه رساندند و سپس میان دو عدسی دو فیلتر قرار دادند تا اثرات برخوردی غیر متعامد با فیلتر را کاهش دهند [۴]. در این مطالعه تحت نرم افزار زیمکس با استفاده از دو عدسی (یک عدسی موازی‌ساز

افزایش دهد. لذا می‌توان از عدسی موازی‌ساز به‌عنوان ماده اتلافی استفاده کرد و سبب افزایش قابل توجه مقدار دانسیته نوری مرکب و در نتیجه کاهش نشت نور تحریکی شد. در چپش شماره ۵ به‌دلیل به‌کارگیری دو فیلتر پشت‌سره‌م و عدم استفاده از مواد اتلافی در میان دو فیلتر، دانسیته نوری مرکب افزایش چندانی نیافت. همین علت سبب شد تا در نهایت در چپش شماره ۶ یک فیلتر میان‌گذر قبل از عدسی موازی‌ساز به چپش شماره ۴ اضافه شود. در چپش شماره ۶ به‌ترتیب فیلتر میان‌گذر، عدسی موازی‌ساز، فیلتر میان‌گذر، عدسی زوم و دوربین CCD قرار گرفتند. در این چپش نسبت انتقال که بیان‌کننده میزان نشت نوری می‌باشد برابر با $0/192$ به‌دست آمد. میزان نشت نور تحریکی برای چپش شماره ۶ که به‌عنوان چپش نهایی است، نسبت به چپش شماره ۴ با نسبت انتقال $0/264$ به‌مقدار 27 درصد کاهش داشته است. همین‌طور نسبت به چپش شماره ۲ با نسبت انتقال $0/452$ که چپش مرجع برای سامانه‌های فلورسنت جراحی است، میزان نشت نور تحریکی در چپش شماره ۶ بیش از ۲ برابر کاهش یافته است. در نتیجه چپش شماره ۶ را به‌دلیل حداقل میزان نشت نور تحریکی می‌توان به‌عنوان چپش بهینه برای سامانه‌های فلورسنت جراحی در نظر گرفت. با به‌دست‌آوردن FWHM منحنی گوسی، تابع نقطه‌گستر به‌طور کمی قابل ارزیابی شد. اندازه تابع نقطه‌گستر برای تصویر اکتسابی از چپش بهینه نهایی برابر $3/91$ میلی‌متر و اندازه تابع نقطه‌گستر برای تصویر اکتسابی از چپش مرجع برابر با $4/99$ میلی‌متر به‌دست آمد که با توجه به مقدار $P < 0/0001$ معنی‌دار بودن اختلاف میان این دو مقدار کاملاً مشخص می‌باشد. در نهایت این روش برای کاهش نشت نور تحریکی برای اعتباربخشی به سیگنال‌های جمع‌آوری‌شده برای تصویربرداری فلورسانس ارائه شده است تا بتوان از این سامانه برای تصویربرداری از گره‌های لنفوی برای درمان سرطان پستان استفاده کرد.

برای موازی کردن پرتوهای فرودی بروی فیلتر و یکی عدسی زوم که وظیفه متمرکز کردن پرتوها بروی دوربین را دارد) چپشی طراحی شد و حداکثر زاویه میان دو عدسی به کمتر از 9 درجه کاهش یافت. سپس از چیدمان این دو عدسی برای طراحی چپش‌های ۴، ۵ و ۶ استفاده شد تا ترکیب‌های متفاوت فیلتر با عدسی برای رسیدن به یک چپش بهینه که کمترین نشت نوری و بهترین مقدار تابع نقطه‌گستر را دارا باشد، آزمایش شود. در نتیجه در چپش شماره ۴ از یک فیلتر میان‌گذر در میان دو عدسی استفاده شد. استفاده از چیدمان دو عدسی و یک فیلتر میان‌گذر میان این دو عدسی باعث شد تا پرتوها توسط عدسی موازی‌ساز با زاویه‌ای کمتر از 9 درجه به فیلتر برخورد کنند. در این شرایط فیلتر با حداکثر دانسیته نوری‌اش برای بلوک کردن پرتوهای ناخواسته کار می‌کند. همچنین پدیده بلوشیف‌ت رخ نمی‌دهد. در نتیجه پس از استفاده از چپش شماره ۴ که تنها یک عدسی موازی‌ساز بیشتر از چپش شماره ۲ دارد، میزان نشت نوری تقریباً نصف شد ($P < 0/001$). لذا با استفاده از چیدمان دو عدسی اثر بلوشیف‌ت حتی‌الامکان از بین رفت. حال با اضافه کردن یک فیلتر به چپش شماره ۴ و استفاده از جایگشت‌های مختلف برای افزایش دانسیته نوری مرکب می‌توان نشت نوری را بازم کاهش داد. در چپش شماره ۵ از دو فیلتر میان‌گذر در میان دو عدسی استفاده شد. با اضافه کردن یک فیلتر به چپش شماره ۴ میزان نشت نوری کاهش یافت. اما این کاهش در میزان نشت نور تحریکی برای چپش شماره ۵ نسبت به چپش شماره ۴ با وجود معنی‌دار بودن چندان قابل توجه نیست ($P < 0/05$). برای بهبود عمل فیلترینگ باید دانسیته نوری مرکب را افزایش داد. دانسیته نوری مرکب مجموع مستقیمی از دانسیته نوری فیلترها نیست. دلیل این نکته به‌خاطر حذف پرتوهای ناشی از تداخل مسیر چندگانه بین دو فیلتر است. لذا قرار گرفتن یک اتلاف‌گر و ایجاد مقدار جزئی اتلاف در میان دو فیلتر می‌تواند اثرهای تداخل مسیر چندگانه را به‌طور مؤثری کاهش دهد و دانسیته نوری مرکب را

References

1. Pleijhuis, R. Identifying tumor markers in lymph node metastases for targeted imaging applications in breast cancer patients. Relevance, targets, and clinical translation of near-infrared fluorescence imaging in breast cancer, 2014: 159.
2. Soltesz, E.G. Intraoperative sentinel lymph node mapping of the lung using near-infrared fluorescent quantum dots. The Annals of thoracic surgery, 2005; 79(1): 269-77.
3. Harlaar NJ, G.M. van Dam, Ntziachristos V. Intraoperative Optical Imaging, in Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy. 2014: 233-45.
4. Zhu B. Reduction of excitation light leakage to improve near-infrared fluorescence imaging for tissue surface

- and deep tissue imaging. *Medical physics*, 2010; 37: 5961.
5. Dehghani H. Near infrared optical tomography using NIRFAST: Algorithm for numerical model and image reconstruction. *Communications in numerical methods in engineering*, 2009; 25(6): 711-32.
6. Yalavarthy PK. Weight-matrix structured regularization provides optimal generalized least-squares estimate in diffuse optical tomography. *Medical physics*, 2007; 34(6): 2085-98.
7. Zhu B, Sevick-Muraca E.M. Minimizing excitation light leakage and maximizing measurement sensitivity for molecular imaging with near-infrared fluorescence. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2011; 4(03): 301-7.
8. Frangioni JV. An operational near-infrared fluorescence imaging system prototype for large animal surgery. *Technology in cancer research & treatment*, 2003; 2(6).
9. Kim S. Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping. *Nature biotechnology*, 2003; 22(1): 93-7.
10. Troyan, S.L, Frangioni J.V. The FLARE™ intraoperative near-infrared fluorescence imaging system: a first-in-human clinical trial in breast cancer sentinel lymph node mapping. *Annals of surgical oncology*, 2009; 16(10): 2943-52.
11. Holt, R.W, Leblond F.L, Pogue B.W. Methodology to optimize detector geometry in fluorescence tomography of tissue using the minimized curvature of the summed diffuse sensitivity projections. *JOSA A*, 2013; 30(8): 1613-9.